

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2001-26553
(P2001-26553A)

(43) 公開日 平成13年1月30日 (2001.1.30)

(51) Int.Cl.
A 61 K 47/32
9/06
9/08
9/70
47/02

識別記号

F I
A 61 K 47/32
9/06
9/08
9/70
47/02

デーマコード*(参考)
4 C 0 7 6

3 0 1

3 0 1

審査請求 未請求 請求項の数1 O L (全 17 頁)

(21) 出願番号 特願平11-196785

(22) 出願日 平成11年7月9日 (1999.7.9)

(71) 出願人 000006769
ライオン株式会社
東京都墨田区本所1丁目3番7号

(72) 発明者 高橋 美由紀
東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内

(72) 発明者 坂本 靖則
東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内

(74) 代理人 100079304
弁理士 小島 隆司 (外1名)

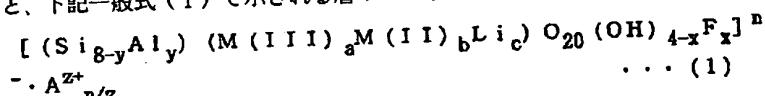
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 外用剤組成物

(57) 【要約】 (修正有)

【解決手段】 分子内に少なくとも一つ以上のカルボキシル基を有する薬物と、下記一般式(1)で示される層*

* 状珪酸塩などからなる少なくとも1種以上の粘土鉱物と、ポリエチレングリコールとを含有することを特徴とする外用剤組成物。



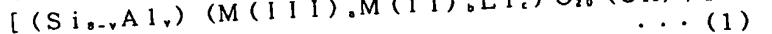
(式中、M(III)は3価の金属イオン、M(II)は2価の金属イオン、Aは交換性陽イオンであり、xは0≤x≤4、0の関係を満足する数、yは0≤y≤3、0の関係を満足する数であり、a、b、cは、それぞれ0≤a≤5、0、0≤b≤7、0、0≤c≤2、5、3<(a+b+c)<7の関係を満足する数、nは0<n

≤2、0を満足する数であり、zは1、2又は3である)

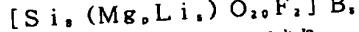
【効果】 分子内にカルボキシル基を有する薬物の溶解性を向上させて経皮吸収性を高め、その薬理作用を最大限に引き出すことができるのみならず、使用感に優れた外用剤組成物が得られる。

1
【特許請求の範囲】

【請求項1】 分子内に少なくとも一つ以上のカルボキシル基を有する薬物と、下記一般式(1)又は下記一般式(2)で示される層状珪酸塩からなる少なくとも1種以上の粘土鉱物と、ポリエチレングリコールとを含有してなることを特徴とする外用剤組成物。



(但し、上記式中M(III)は3価の金属イオン、M(II)は2価の金属イオン、Aは交換性陽イオンであり、xは $0 \leq x \leq 4$ 、0の関係を満足する数、yは $0 \leq y \leq 3$ 、0の関係を満足する数であり、a、b、cは、



(但し、上記式中Bはリチウム又はナトリウムであり、pは $3.5 \leq p \leq 5.5$ の関係を満足する数、sは $0 \leq s \leq 3$ 、0の関係を満足する数である。)

【発明の詳細な説明】

【0001】

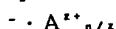
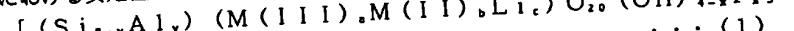
【発明の属する技術分野】 本発明は、カルボキシル基を有する薬物を含有する外用剤組成物に関し、より詳しくは、上記薬物の有効性及び使用感が格段に向上された外用剤組成物に関する。

【0002】

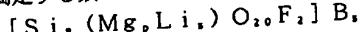
【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】 近年の食生活の欧米化、生活環境の変化、ストレスの増大及び週末スポーツ人口の増加等の要因により、皮膚科疾患、整形外科疾患が急増している。これらの疾患に対しては、主に対処療法が施されており、皮膚科疾患に対しては、痒みや癢、肌の炎症等の改善に有効な薬物を、また、整形外科疾患に対しては、筋肉の炎症や傷みの緩和に有効な薬物を配合した製剤による治療がなされている。

【0003】 これらの治療薬は、肌に直接塗布、或は塗擦して使用されるため、製剤のpHをできるだけ皮膚表面に近い酸性度に調整することが望ましい。また、皮膚面に近い酸性度に調整することが望ましい。また、皮膚科疾患、整形外科疾患は、共に抗炎症作用のある成分を使用することが多く、これらの成分としては、弱酸性下において有効性を示す成分、特に分子内に少なくとも一つ以上のカルボキシル基を有する酸性薬物が多用されている。

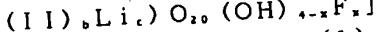
【0004】 一方、これらの治療薬に配合される有効成分の多くは、水に対する溶解性が著しく低いため、水性皮膚外用剤として用いる場合、これらの薬物を可溶化して、有効性を高めるために例えばクロタミトン等の油性成分に溶解させて配合したり、更に、薬物をグリセリンで懸濁させて製剤中における安定性を向上させる技術が★



(但し、上記式中M(III)は3価の金属イオン、M(II)は2価の金属イオン、Aは交換性陽イオンであり、xは $0 \leq x \leq 4$ 、0の関係を満足する数、yは $0 \leq y \leq 3$ 、0の関係を満足する数であり、a、b、cは、★



*式(2)で示される層状珪酸塩からなる少なくとも1種以上の粘土鉱物と、ポリエチレングリコールとを含有してなることを特徴とする外用剤組成物。



※それぞれ $0 \leq a \leq 5$ 、 $0 \leq b \leq 7$ 、 $0 \leq c \leq 2$ 、 $5.3 < (a+b+c) < 7$ の関係を満足する数、nは $0 < n \leq 2$ 、0を満足する数であり、zは1、2又は3である。)

... (2)

★提案されていた。

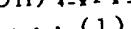
【0005】 しかしながら、これらの提案の場合、いずれも薬物が速やかにかつ持続的に経皮吸収されることによる薬物の有効性(速効性、持続性)及び製剤を皮膚に適用した際の使用感については、更に改良の余地があり、分子内にカルボキシル基を有する薬物の有効性をより向上させ、且つ使用感も更に向上した外用剤組成物の開発が望まれていた。

【0006】 本発明は上記事情に鑑みなされたもので、分子内にカルボキシル基を有する薬物の有効性をより向上させ、且つ使用感を更に向上させた外用剤組成物を提供することを目的とする。

【0007】

【課題を解決するための手段及び発明の実施の形態】 本発明者らは上記目的を達成するため鋭意検討した結果、モンモリロナイト等の特定組成の層状珪酸塩からなる粘土鉱物は、層間に水分子と交換性のイオンを含有しており、有機複合体を形成したり、膨潤能を有する等の他の粘土鉱物とは異なった性質を備えることに着目するに至り、更に鋭意検討したところ、分子内にカルボキシル基を有する薬物の溶解剤として、特にポリエチレングリコールを上記粘土鉱物と組み合わせることによって、上記薬物が速やかに、且つ持続的に経皮吸収されて、外用剤組成物の主薬としての有効性が格段に向上するのみならず、皮膚刺激性の問題もなく、使用感にも優れる外用剤組成物が得られることを見出し、本発明をなすに至った。

【0008】 即ち、本発明は、分子内にカルボキシル基を有する薬物と、下記一般式(1)又は下記一般式(2)で示される層状珪酸塩からなる少なくとも1種以上の粘土鉱物と、ポリエチレングリコールとを含有してなることを特徴とする外用剤組成物を提供する。



☆それぞれ $0 \leq a \leq 5$ 、 $0 \leq b \leq 7$ 、 $0 \leq c \leq 2$ 、 $5.3 < (a+b+c) < 7$ の関係を満足する数、nは $0 < n \leq 2$ 、0を満足する数であり、zは1、2又は3である。)

... (2)

3

(但し、上記式中Bはリチウム又はナトリウムであり、 p は3.5≤ p ≤5.5の関係を満足する数、 s は0≤ s ≤3.0の関係を満足する数である。)

【0009】以下、本発明を更に詳細に説明すると、本発明の外用剤組成物は、分子内にカルボキシル基を有する薬物、上記特定組成の粘土鉱物及びポリエチレングリコールを必須成分とするものである。

【0010】ここで、本発明の外用剤組成物に配合される薬物は、分子内にカルボキシル基を有する限り、その種類が特に制限されるものではないが、非ステロイド系抗炎症剤として用いられるものが好適であり、また、分子内のカルボキシル基は、酸であっても、また、塩であっても、更には誘導体の状態であってもよい。

【0011】上記薬物として、具体的には、アクチノマイシンD、アクリノール、アジビオドン、アジビン酸ビペラジン、アスピリン、アセチルキタサマイシン、アセチルスピラマイシン、アセメタシン、アミドトリゾ酸、アルクロフェナク、アルプロスタジアルファデクス、安息香酸、安息香酸エストラジオール、安息香酸ナトリウム、アンビシリソ、イオタラム酸、イオトロクス酸、イオバノ酸、イオボダートナトリウム、L-イソロイシン、イブロフェン、インドメタシン、ウルソデスオキシコール酸、エタクリン酸、エチル炭酸キニネ、エナシト酸テストステロン、エナント酸フルフェニン、エナント酸メテノロン、エノキサシン、注射用塩化アセチルコリン、塩化スキサメトニウム、塩化ベタネコール、塩酸アクララビシン、塩酸アルギニン、塩酸エチルシスティン、塩酸オキシプロカイン、塩酸コカイン、塩酸シクロペントラート、塩酸ジラゼブ、塩酸ジルチアゼム、塩酸セトラキサード、塩酸セフオチアム、塩酸セフメノキシム、塩酸タラソビシリソ、塩酸テトラカイン、塩酸トドララジン、塩酸ニカルジビン、塩酸バカシビシリソ、塩酸ビブメシリナム、塩酸フラボキサト、塩酸プロカイン、塩酸ペチジン、塩酸メクロフェノキサート、塩酸モキシシリト、塩酸リジン、オキサプロジン、カイニン酸、カルバミン酸クロルフェニシン、カルビドバ、カルベニシリソナトリウム、L-カルボシテイン、カンレノ酸カリウム、吉草ベタメタゾン、金チオリンゴ酸ナトリウム、クエン酸、クエン酸ナトリウム、クエン酸フェンタニル、クエン酸ペントキシリベリンクラブラン酸カリウム、グリチルレチン酸、クリノフィラート、グルコン酸カルシウム、クロキサシリソナトリウム、クロフィラート、クロモグリク酸、クロモグリク酸ナトリウム、ケトプロフェン、コハク酸トコフェロールカルシウム、コハク酸ヒドロコルチゾン、コハク酸ブレドニゾロン、酢酸グアナベンス、酢酸クロルマジノン、酢酸コルチゾン、酢酸トコフェロール、酢酸ヒドロコルチゾン、酢酸ブレドニゾロン、酢酸シデカマイシン、酢酸メチオニン、メチルドバ、メチル硫酸ネオスチグミン、メトトレキサート、メフェナム酸、メルファラ

10

20

30

40

50

ラゾスルファビリジン、サリチル酸、サリチル酸グリコール、サリチル酸ナトリウム、サリチル酸フィゾスチグミン、サリチル酸メチル、シクラシリン、シクランデラート、ジクロキサシリソナトリウム、ジクロフェナク、ジクロフェナクナトリウム、ジノプロスト、ジフルニサル、ジブロビオン酸ベタメタゾン、臭化イプラトロビウム、臭化ジスチグミン、臭化水素酸スコボラミン、臭化水素酸ホマトロビン、臭化ビリドスチグミン、臭化ブチルスコボラミン、臭化ブトロビウム、臭化プロパンテリン、臭化メチルペナクチジウム、臭化メベンゾラート、酒石酸イフェンプロジル、酒石酸プロチレソソ、酒石酸レバロルファン、シンフィラート、G-ストロファンチン、スプロフェン、スリンダク、スルベニシリソナトリウム、セファクロル、セファゾリンナトリウム、セファトリジンプロビレングリコール、セファドロキシル、セファビリンナトリウム、セファマンドールナトリウム、セファロキシン、セファロチソナトリウム、セフォタキシムナトリウム、セフォオテタン、セフォベラゾンナトリウム、セフスロジンナトリウム、セフチゾキシムナトリウム、セフビラミドナトリウム、セフブペラゾンナトリウム、セフメタゾールナトリウム、セフラジン、セフロキサジン、チアプロフェン酸、チカルシリソナトリウム、デヒドロコール酸、トラネキサム酸、トリプトファン、トルフェナム酸、L-トトレオニン、トレビブトン、ナブロキセン、ナリジクス酸、ニコチニン酸、ニコモール、ニセリトロール、ニフェジビン、バクロフェン、バモ酸ビランテル、バラアミノサリチル酸カルシウム、L-バリン、バルプロ酸ナトリウム、バルミチニン酸レチノール、バントテン酸カルシウム、ビサコジル、ビペミド酸三水和物、ビペラシリソナトリウム、ビベンズ酸チベビジン、ビレンキシン、ビロキシカム、L-フェニルアラニン、フェノキシメチルペニシリソナトリウム、フェルビナク、フェンチアザク、フェンブフェン、フマル酸クレマスチン、フマル酸プロビンカミン、フマル酸ベンシクラシン、フマル酸ホルモテエロール、ブメタニド、ブロノブロフェン、フルオシノニド、フルオレセインナトリウム、フルフェナム酸、フルルビプロフェン、フロクタフェニン、プログルミド、フロセミド、プロチジン酸、ブロビオン酸テストステロン、ブロビオン酸ジョサマイシン、ブロビオン酸ドロスタノロン、ブロビオン酸ベクロメタゾン、ブロベネシド、ヘパリンナトリウム、ベンジルペニシリソナトリウム、ホリナートカルシウム、マイトイマイシンC、マレイン酸エルゴメトリン、マレイン酸クロルフェニラミン、マレイン酸プロクロルペラジン、マレイン酸ブルフェナジン、マレイン酸エルゴメトリン、マレイン酸レボメプロマジン、ミデカマイシン、メシル酸ガベキサート、メシル酸カモスタット、メチアジン酸、L-メチオニン、メチルドバ、メチル硫酸ネオスチグミン、メトレキサート、メフェナム酸、メルファラ

ン、葉酸、ヨーダミド、醋酸ヒドロコルチゾン、ラタモキセナトリウム、ラメシド、リオチロニンナトリウム、リファンビシン、硫酸アトロビン、硫酸ビンクリスチン、硫酸ブレオマイシン、硫酸ベブロマイシン、硫酸ボリミキシンB、レセルビン、レボチロシンナトリウム、レボドバ、L-ロイシン、ロキソプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム等が例示されるが、これらに限定されるものではない。これらの薬物は1種単独で又は2種以上を適宜組み合わせて使用することができる。

$$\begin{aligned}
 & \text{酸、スリンダク、ブランプロフェン、フェンチアサク、} \\
 & [(S_{i,-v} A_{1v}) (M(111), L) \\
 & \quad \cdot A^{x+}_{i,-v} \\
 & [S_i, (Mg, Li, O_{20}, F_2)] B.
 \end{aligned}$$

〔0015〕ここで、上記一般式(1)において、M₁ (I I I) は、アルミニウムイオン、鉄イオン、クロムイオン等の3価の金属イオンであり、M₂ (I I) は、マグネシウムイオン、鉄イオン、ニッケルイオン、亜鉛イオン、コバルトイオン、カドミウムイオン、銅イオン、マンガンイオン、鉛イオン等の2価の金属イオンである。

〔0016〕そして、上記(1)式中、Aは交換性陽イオンであり、具体的には水素イオン、ナトリウムイオン、カリウムイオン、リチウムイオン等のアルカリ金属イオン、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属イオン、これらアルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオン以外の金属イオンとして銀イオン等の1価の金属イオン、亜鉛イオン、鉄イオン等の2価の金属イオン、アルミニウムイオン等の3価の金属イオン等の金属イオンなどが挙げられ、また、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン等のアルカノールアミン基、トリメチルアンモニウム、テトラメチルアンモニウム等のアルキル四級アンモニウム基、リジン、アルギニン等の塩基性アミノ酸基などの有機基も挙げられる。

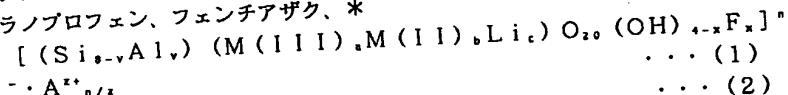
けられる。
 【0017】また、 x は $0 \leq x \leq 4$ 、 0 の関係を満足する数、 y は $0 \leq y \leq 3$ 、 0 の関係を満足する数であり、
 a 、 b 、 c は、それぞれ $0 \leq a \leq 5$ 、 0 、 $0 \leq b \leq 7$ 、 0 、 $0 \leq c \leq 2$ 、 5 、 $3 < (a + b + c) < 7$ の関係を満足する数、 n は $0 < n \leq 2$ 、 0 を満足する数であり、
 z は 1 、 2 又は 3 である。

〔0018〕上記式(1)で示される層状珪酸塩からな

* ジフルニサル、チアプロフェン酸、オキサプロジン、ビロキシカム、クロモグリク酸、フェルビナク等の水難溶性酸性薬物がより好適であり、これらの中でも特にインドメタシン、フルルビプロフェン、フェルビナク、ジクロフェナク、クロモグリク酸等が特に好適であり、インドメタシンが最も好適に使用される。

トメタンが最も好んで、
【0013】本発明の組成物において、上記薬物の配合量は特に制限されるものではなく、外用剤の薬効成分としての薬物有効量であり、通常組成物全体に対して0.1～10%（重量%、以下同様）、好ましくは0.1～7%、より好ましくは0.1～5%とすると好適である。上記薬物の配合量が少なすぎると充分な薬理効果が得られない場合があり、多すぎるとそれ以上の配合の効果が期待できない場合がある。

果か期待できない場合がある。本発明の外用剤組成物は、下記一般式【0014】本発明の外用剤組成物は、下記一般式(1)又は下記一般式(2)で示される層状珪酸塩からなる少なくとも1種以上の粘土鉱物を含有するものである。



る粘土鉱物として、具体的にはペントナイト、モンモリロナイト、バイデライト、ノントロナイト、サボナイト、ヘクトライト、ソーコナイト、スチブンサイト等のスメクタイト系粘土鉱物を挙げることができ、これらは1種単独で又は2種以上を適宜組み合わせて用いられる。

30 【0019】このようなスメクタイト系粘土鉱物は、天
然より産出されるものとしては、例えばモンモリロナイ
トを含有する製品として、(株)豊順洋行からペントナ
イトW、ベンゲル、クニミネ工業(株)からクニビアG
及びクニビアF、アメリカンコロイド社からウエスタン
ボンド、ドレッサー・ミネラルズ社からのイエローストー
ン等、サボナイトを含有する製品として、バンダービル
ト社からピーガムT、ピーガムHV、ピーガムF及びピ
ーガムK等、ヘクトライトを含有する製品として、アメ
リカンコロイド社からヘクタライトAW、ヘクタプラ
イト200及びペントンEW、ナショナルリード社から
マカロイドなどが市販されている。また、合成スメクタ
イト系粘土鉱物も各種販売されており、水澤化学工業
(株)社からイオナイトH、コーブケミカル(株)社か
らルーセンタイトSWN、SAN、ラボルティンダスト
リー社からラボナイトなどが市販されている。

【0020】また、上記スメクタイト系粘土鉱物としては、酸性白土のアルカリ処理物も用いることができる。即ち、通常、酸性白土とは、1%水溶液分散液のpHが5~6以下、膨潤度が10ml/2g以下、 SiO_4 と Al_2O_3 の含有量がモル比で $\text{SiO}_4/\text{Al}_2\text{O}_3 = 6 \sim 10$ のものを指称し、このような酸性白土としては、新

7

潟県中条、小戸、上赤谷、糸魚川産の酸性白土、山形県水澤産、川崎、松根、上赤谷、三川、青梅、上砂見産の酸性白土等の他、これらの酸性白土と類似の性質を示す英國産のFuller's earth、米国産のF1 oride earth、ドイツ産のWarkel e rde等が挙げられる。酸性白土中に存在する交換性の陽イオンとしてはナトリウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン、鉄イオン、カルシウムイオン、アルミニウムイオン等がある。これらの酸性白土はアルカリ処理することにより、上記スメクタイト系粘土鉱物と同様に配合することができる。

【0021】ここで、本発明の場合、上記スメクタイト系粘土鉱物としては、特に動的光散乱法により測定した平均粒径が 10~5000 nm、電気泳動光散乱法によ*

[Si₂(Mg,Li₂)₂O₂F₂]B₂

上記式(2)において、Bはリチウム又はナトリウムであり、pは3.5 ≤ p ≤ 5.5の関係を満足する数、sは0 ≤ s ≤ 3.0の関係を満足する数である。

【0023】上記式(2)で示される層状珪酸塩からなる粘土鉱物として、具体的にはコープケミカル(株)製ソーマシフ、トピー工業(株)製DP-DM又はDMクリーン等が挙げられ、これらは1種単独で又は2種以上を適宜組み合わせて使用することができる。

【0024】本発明の外用剤組成物における上記粘土鉱物の配合量(2種以上を配合する場合は合計量)は、特に制限されるものではなく適宜選定することができ、通常組成物全体に対して0.01~10%、好ましくは0.01~7%、より好ましくは0.01~5%、さらに好ましくは0.01~3%とすると好適である。配合量が少なすぎると十分な保形性が得られない場合があり、多すぎると硬すぎて例えば貼付剤として用いる際に展延し難くなる場合がある。

【0025】本発明の外用剤組成物は、イントメタン等の上記薬物を溶解するポリエチレングリコールを必須成分の一つとするものであり、ポリエチレングリコールは重合度により規格されているが、その種類は特に制限されるものではなく、例えばポリエチレングリコール100～20000 (#100～#20000)を好適に使用することができ、より好ましくはポリエチレングリコール100～4000 (#100～#4000)、更に好ましくはポリエチレングリコール100～3000 (#100～#3000)を好適に使用することができ、これらは1種単独で又は2種以上を適宜組み合わせて使用することができる。

【0026】本発明の組成物におけるポリエチレンクリコールの配合量は、特に制限されるものではないが、上記薬物を完全に溶解できる量であることが望ましく、通常組成物全体に対して0.1～20%、特に0.5～10%とすると、好適である。配合量が少なすぎると上記薬物を溶解して配合することが困難となる場合があり、

* り測定した電位の絶対値が30 mV以上、粉末X線回折法により求めた純度が90%以上のものを用いることが好ましい。上記粘土鉱物の一次粒子の平均粒径が小さすぎると外用剤組成物を増粘するのに多量の粘土鉱物が必要となる場合があり、一方、平均粒径が大きすぎると安定した分散状態が得られない場合がある。また、電位の絶対値が30 mV未満では粘土鉱物粒子が凝縮しやすくなり、外用剤組成物の製造中に凝集物の沈降が生じたりして分散安定性が低下するおそれがある。さらに、純度が低すぎると十分な増粘効果が得られない場合がある。

〔10022〕次に、本発明の他の粘土鉱物は下記一般式

(2) で示される層状珪酸塩からなる粘土鉱物である。

... (2)

多すぎるとそれ以上の配合の効果が得られないのみならず、製剤設計上の不都合が生じる場合がある。なお、同様の理由により、上記薬物に対する配合割合は、薬物：ポリエチレングリコール = 1 : 200~10 : 1、特に 2 : 10 : 1 とすると好適である。

1:30~10:1とすると好適である。

【0027】また、本発明の組成物は、ポリエチレンジオリコール以外にも上記薬物に対する溶解剤を更に配合することもできるが、本発明の場合、ポリエチレンジオリコールを配合することによって、上記薬物を溶解するので、クロタミントン等の溶解剤を無配合とすることも可能である。

【0028】なお、本発明の外用剤組成物は、皮膚に塗布、塗擦することを考慮すれば、pHは2.5~8、特に3~7の範囲にあることが望ましい。組成物のpHが低すぎると使用感が悪くなる場合があり、高すぎると薬物の経皮吸収性が低下して、充分な有効性が得られない場合がある。ここで、製剤pHの調整は、薬学上許容される酸性化合物及びアルカリ性化合物を通常量使用して行うことができる。

【0029】本発明の外用剤組成物は、その剤型が特に制限されるものではなく、例えば貼付剤の貼付基剤、ローション剤、ゲル（ジェル）剤などの剤型に調製される各種皮膚外用剤として調製することができ、特に貼付基剤として好適である。本発明の外用剤組成物を貼付基剤として使用する場合、貼付基剤を支持体に塗布することによって貼付剤を得ることができると、この場合、貼付基剤に使用される粘着剤は、該貼付剤を常温で皮膚表面に長時間固定し得る粘着力があれば充分で、特に限定されず、例えば水系、アクリル系、ゴム系、シリコーン樹脂系などの粘着剤が利用され得る。

【0030】水系粘着剤として調製する場合、その組成には特に制限はなく、いずれの組成のものも使用でき、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸塩、ポリビニルアルコール、ポリビニルビロリドン、ポリビニルビロリドン・ビニアルセテート共重合体、カルボキシビニル共重合

9

体、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース塩、ヒドロキシプロピルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、ベクチン、ポリエチレンオキサイド、メチルビニルエーテル・無水マレイン酸共重合体、カルボキシメチルスターーチ等の1種又は2種以上の水溶性高分子物質（配合量通常組成物全体の1～15%）、カオリン、酸化チタン、酸化亜鉛、水酸化アルミニウム、無水ケイ酸等の1種又は2種以上の上記粘土鉱物以外の無機粉体（配合量通常組成物全体の0～10%）、グリセリン、ソルビトール、1, 3-ブチレングリコール、プロピレングリコール、ビロリドンカルボン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム等の1種又は2種以上の保湿剤（配合量通常組成物全体の0～20%）及び水を適宜割合で混合したものなどを使用することができる。

【0031】この場合、このような水系粘着剤としては金属イオン架橋型含水ゲル基剤、特にポリアクリル酸及び/又はポリアクリル酸塩を含有し、更にカルボキシメチルセルロースナトリウム及び/又はアルギン酸アルカリ金属塩を含有する非ゼラチン系基剤を好ましく使用し得る。即ち、上記組成の含水ゲル基剤は粘着力が強く、かつ含水率も高く、保型性に優れているため、この含水ゲル基剤を用いることにより、これに本発明の薬物として難溶性の薬物を配合した場合、この薬物が更に皮膚に効率的に吸収されるものである。

【0032】ここで、ポリアクリル酸としてはいずれのものでも使用でき、その分子量及び直鎖状、分岐鎖状等の形状には特に制限はないが、分子量1万～1000万のものを用いることが好ましく、特に重量平均分子量が1万～50万未満、50万～200万未満、200万～700万の平均分子量を有するポリアクリル酸及びその塩を2種以上組み合わせると、使用感が向上するので好適である。なお、通常のアクリル酸を重合して得られた重合体のほか、カルボキシビニルポリマー、例えばカーボボール（商品名：米国グッドリッチ社製）等のアクリル酸重合体を一部架橋したものも好適に使用し得る。

【0033】また、ポリアクリル酸塩としてはポリアクリル酸ナトリウム、ポリアクリル酸カリウム等のポリアクリル酸の一価金属塩、ポリアクリル酸モノエタノールアミン、ポリアクリル酸ジエタノールアミン、ポリアクリル酸トリエタノールアミン等のポリアクリル酸のアミン塩、ポリアクリル酸のアンモニウム塩等の1種又は2種以上が好適に使用し得る。

【0034】なお、上記組成の含水ゲル基剤は、ポリアクリル酸とポリアクリル酸塩との配合比率を変えることにより、任意のpHを有する基剤を得ることができるものであるが、この場合ポリアクリル酸とポリアクリル酸塩の配合比は1:10～10:1とすることが好ましく、ポリアクリル酸重量がポリアクリル酸塩重量の1/10より少ないと肌への充分な粘着力が得られない場合

があり、またポリアクリル酸重量がポリアクリル酸塩重量の10/1より多いと充分な増粘が行われず、基剤がダレる場合が生じる。更に、上記成分からなる含水ゲル基剤を多価金属塩により金属架橋する場合、多価金属塩としては塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化アルミニウム、カリウムミョウバン、アンモニウムミョウバン、鉄ミョウバン、硫酸アルミニウム、硫酸第二鉄、硫酸マグネシウム、EDTA（エチレンジアミン四酢酸）-カルシウム、EDTA-アルミニウム、EDTA-マグネシウム、塩化第一錫等の可溶性塩、水酸化カルシウム、水酸化第二鉄、水酸化アルミニウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、リン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸アルミニウム、クエン酸カルシウム、硫酸バリウム、水酸化バリウム、アルミニウムアントイネート、酢酸アルミニウム、アルミニウムグリシネート、合成ヒドロタルサイト、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、水酸化第一錫、 α -錫酸等の微溶性又は難溶性塩などから選ばれる1種又は2種以上、更に架橋反応の速度調整剤としてEDTA-2ナトリウム、クエン酸、酒石酸、尿素、アンモニア等の金属イオンに対してキレートもしくは配位能を持つ有機酸、有機酸塩、有機塩基などを配合し得る。

【0035】また、必要に応じて更に香料、植物抽出物、上記薬物以外の薬効成分、乳化剤、防腐剤等を配合することができる。

【0036】香料としては、例えばウイキョウ油、ヒマシ油、ハッカ油、ハッカハク油、ダイウイキョウ油、ケイヒ油、チョウジ油、チミアン油、テレピン油、ヘノボジ油、ヤマジン油、ユーカリ油、ラベンダー油、レモン油、オレンジ油、トウカ油、ベルガモット油、ローズ油、シトロネラ油、レモングラス油、樟脳油、ゼラニウム油等が挙げられる。また、植物抽出物としては、例えばアロエ、アニス、アンジェリカ、安息香、イモーテル、カミツレ、カモミール、ガーリック、カルダモン、ガルバナム、キャラウェイ、キャロットシード、グアヤックウッド、グレープフルーツ、サイプレス、サンダルウッド、シダーウッド、ジュニパー、スター-アニス、セージ、ゼラニウム、セロリ、タイム、タラゴン、テレビン、乳香、バイオレット、バイン、バセリ、バーチ、バチュー、バラ、ヒソップ、フェンネル、ブラックベリー、ボダイジュ花、没薬、ヤロウ、レモン、レモングラス、ローズマリー、ローレル、シモツケギク、シモツケソウ、ヤグルマギク、アーモンド、アザミ、アルニカ、イトスギ、ウイキョウ、エニシダ、エリカ、オオグルマ、カラシ、カロコン、カンズイ、キクニガナ、ギヨウギシバ、キンセンカ、クサノオウ、クレソン、ゲンカ、ゲンチアナ、サリランボ、シカゼンシ、シラカバ、シダ、シツリシ、ショウノウ、ショウリク、ジンギョウ、スモモ、セイヨウナシ、セイヨウヒメスノキ、タイ

ソウ、タクシャ、タンボボ、チモ、チャーピル、チョレイ、テンモンドウ、トウガシ、ノイバラ、ノラニンジン、ハゴロモグサ、ハッカ、トネリコ、ヒメオドリコソウ、ヒメスイバ、ブクリョウ、ボリジ、マグワート、マヨラナ、メリッサ、モクツウ、モモ、ヤドリギ、ユーカリ、ヨクイニン、ラベンダー、レンギョウ、ワサビダイコン等からの抽出物を挙げることができるが、これらの中でも、特にカモミール、セージ、バセリ、ローズマリー、シモツケギク、シモツケソウ、ヤグルマギク、アニス、ローレル、アンジェリカ、フェンネル、ハッカ（ペパーミント、レモンバーム）、ラベンダー、タイム等からの抽出物が好適であり、このような抽出物の具体的な成分として、例えば、モノテルペン炭化水素、シネオール、ボルネオール、他にカンファー（樟脑）、リナノール、ベルベノール、フラボノイド類、コリン、アミノ酸、タンニン、植物酸、脂肪酸、青酸配糖体、サリチル酸誘導体、サルビン、縮合タンニン、フェノール酸、カルノシン酸、トリテルベン酸、ツヨン、サルベン、ビネン、テビオール、アビオリン、ミリスチシン、クマリ�、カママズレン、ファルネセン、ビサボロール、ゲラニオール、オイゲノール、テルベン、フェランドリン、アネトール、メントール、メントン、リモネン、シトラール、シトロネラール、オイゲノールアセテート等を挙げることができる。

【0037】貼付剤として用いる場合には、温感付与成分・清涼化剤を加えることが可能である。配合可能な温感付与物質としては、例えば、カブシコシド、カブサイシン、カブサイシノイド、ジヒドロキシカブサイシン、カブサンチン等のカブサイシン類似体、トウガラシエキス、トウガラシチンキ、トウガラシ末などのトウガラシ由来の温感付与物質、ニコチン酸ベンジル、ニコチン酸 β -ブロキシエチル、N-アシルワニリルアミド、ノニル酸ワニリルアミドなどが挙げられる。また、清涼化剤としては、カンフル、チモール、メントール、およびN-エチル-p-メンタンカルボキシアミド、p-メンタン-3, 8-ジオール、1-イソブレゴール、1-メンチルグリセリルエーテル等のメントール誘導体などが挙げられる。

〔0038〕乳化剤としては、脂肪酸石けん、ソルビタ
ン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオ
キシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエ
チレン硬化ヒマシ油、アルキル硫酸塩、N-アシルメチ
ルタウリン塩、アルキルアンモニウム塩、酢酸ベタイ
ン、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシ
エチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテル等のポ
リオキシアルキレンアルキルエーテル、プロピレングリ
コール脂肪酸エステル、ビタミン誘導体、グリチルリチ
ン酸、グリチルレチン酸及びこれらの誘導体等が挙げら
れ、具体的にはソルビタンモノオレート、グリセリルモ
ノオレート、デカグリセリルモノオレート、ジグリセリ

ルジオレート、ヘキサグリセリルモノラウレート、ブロビレングリコールモノステアレート、POE(20)ソルビタノノオレート、POE(60)ソルビットテトラオレート、POE(40)モノステアレート、POE(10)オレイルエーテル、POE(10)ノニルフェニルエーテル、POE(50)硬化ヒマシ油、POE(5)オレイン酸アミド、ラウリル硫酸ナトリウム、POEアルキルエーテル硫酸ナトリウム、POEアルキルエーテル酢酸ナトリウム、トリPOE(10)アルキルエーテルリン酸、塩化ステアリルトリメチルアンモニウム、塩化ベンザルコニウム、ラウリルジメチルアミノ酢酸ベタイン、卵黄、レシチン、イミダゾリニウムベタイン、セバシン酸ジエチル等が挙げられる。防腐剤としては、安息香酸、安息香酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、サリチル酸、バラオキシ安息香酸メチル、バラオキシ安息香酸プロピル、硫酸オキシキノリン、クレゾール、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

【0039】上記任意成分の各配合量は、本発明の効果を損なわない範囲で常用量とすることができます。

20 【0040】アクリル系粘着剤では、その粘着性などから、特に、炭素数4～18の脂肪族アルコールと（メタ）アクリル酸とから得られる（メタ）アクリル酸アルキルエステルの（共）重合体及び／又は上記（メタ）アクリル酸アルキルエステルとその他の官能性モノマーとの共重合体が好適に用いられる。

〔0041〕上記(メタ)アクリル酸エステルとしては、アクリル酸ブチル、アクリル酸イソブチル、アクリル酸ヘキシル、アクリル酸オクチル、アクリル酸2-エチルヘキシル、アクリル酸イソオクチル、アクリル酸デシル、アクリル酸イソデシル、アクリル酸ラウリル、アクリル酸ステアリル、メタクリル酸メチル、メタクリル酸ブチル、メタクリル酸イソブチル、メタクリル酸2-エチルヘキシル、メタクリル酸イソオクチル、メタクリル酸イソデシル、メタクリル酸ラウリル、メタクリル酸ステアリルなどがある。上記官能性モノマーには、水酸基を有するモノマー、カルボキシル基を有するモノマー、アミド基を有するモノマー、アミノ基を有するモノマーなどが挙げられる。水酸基を有するモノマーとしては、2-ヒドロキシエチル(メタ)アクリレート、ヒドロキシプロピル(メタ)アクリレートなどのヒドロキシアルキル(メタ)アクリレートがある。カルボキシル基を有するモノマーとしては、アクリル酸、メタクリル酸などの α 、 β 不飽和カルボン酸、マレイン酸ブチルなどのマレイン酸モノアルキルエステル、マレイン酸、フマル酸、クロトン酸などがある。無水マレイン酸もマレイン酸と同様の(共)重合成分を与える。アミド基を有するモノマーとしては、アクリルアミド、ジメチルアクリルアミド、ジエチルアクリルアミドなどのアルキル(メタ)アクリルアミド；ブトキシメチルアクリルアミド、エトキシメチルアクリルアミドなどのアルキルエーテル

メチロール(メタ)アクリルアミド、ジアセトンアクリルアミド、ビニルビロリドンなどがある。アミノ基を有するモノマーとしては、ジメチルアミノアクリレートなどがある。上記以外の共重合性モノマーと酢酸ビニル、¹⁰スチレン、 α -メチルスチレン、塩化ビニル、アクリロスチレン、 α -メチルスチレン、塩化ビニル、アクリロトリル、エチレン、プロピレン、ブタジエンなどが挙げられ、これらが共重合されていてもよい。粘着剤中には(メタ)アクリル酸アルキルエステルが(共)重合成分として30%以上含有されることが好ましい。

【0042】ゴム系粘着剤としては、天然ゴム、合成イソブレンゴム、ポリイソブレン、ポリビニルエーテル、¹⁵ポリウレタン、ポリブタジエン、スチレン-ブタジエン共重合体、スチレン-イソブレン共重合体などが用いられる。シリコーン樹脂系粘着剤としては、ポリオルガノシロキサンなどのシリコーンゴムが用いられる。

【0043】更に、本発明の外用剤組成物を粘着基剤として使用する場合、基剤に上記成分に加えて必要に応じて配合剤、例えばロジン系樹脂、ポリテルペン樹脂、各種配合剤、²⁰クマロン-イソブレン樹脂、石油系樹脂、テルペンフェノール樹脂などの粘着付与剤、液状ポリブテン、鉛油、ラノリン、液状ポリイソブレン、液状ポリアクリレート、ラテックスなどの可塑剤、架橋ゲル化剤として種々の多価金属塩、シアルデヒドデンブン等の有機架橋化剤、有効成分の安定配合剤として、流動パラフィン、植物油、豚脂、牛脂、高級アルコール、高級脂肪酸、活性剤等の適宜成分を配合することができる。

【0044】上記貼付基剤の支持体としては、貼付剤の通常使用される支持体が用いられる。この様な支持体の素材としては、酢酸セルロース、エチルセルロース、²⁵ポリエチレンテレフタレート、酢酸ビニル-塩化ビニル共重合体、ナイロン、エチレン-酢酸ビニル共重合体、可塑化ポリ塩化ビニル、ポリウレタン、ポリエチレン、³⁰ポリ塩化ビニリデン、アルミニウムなどがある。これらは例えば単層のシート(フィルム)や二枚以上の積層(ラミネート)体として用いられる。アルミニウム以外の素材は織布や不織布としても利用してもよい。

【0045】本発明の外用剤組成物は、本発明の効果を妨げない限り、上記必須成分の他に各種剤型の製剤に通常配合される水溶性成分、保存剤、pH調整剤、³⁵増粘剤、酸化防止剤、上記香料、色素等を必要に応じて適宜配合することができる。

【0046】また、その調製方法も特に制限されるものではなく、各種剤型の常法に従って調製することができ、例えば貼付剤として使用する場合、上記各成分を練合してペースト状に調製し、これを上記支持体に塗布し、必要によりポリエチレンフィルム等のフェイシング⁴⁰を被覆することによって得られるものである。更に例えば、アクリル系、ゴム系、シリコーン系粘着剤組成物の場合は上記支持体表面に薬物、粘土鉱物、ポリエチレングリコールを含有する粘着剤層が形成され貼付剤が得ら

れる。当該粘着剤層を形成するには、溶剤塗工法、ホットメルト塗工法、電子線エマルジョン塗工法などの種々の塗工法が用いられる。

【0047】更に、例えば軟膏剤及びローション剤等の液剤の場合、基剤としての溶媒、油成分、グリコール類、界面活性剤、水溶性高分子化合物などを配合することができ、具体的には、溶媒として、例えば水、エタノール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、アセトン、ベンジルアルコール等、油成分として、例えばラノリン、硬化油、レシチン、プラスチベース、流動パラフィン、オレイン酸、ステアリン酸、ミリスチン酸、バルミチン酸、ミツロウ、パラフィンワックス、マイクロクリスタリンワックス、アジピン酸ジイソプロピル、ミリスチン酸イソプロピル、セバチン酸イソプロピル、バルミチン酸イソプロピル、スクワラン、スクワレン、セタノール、ステアリルアルコール、オレイルアルコール、ヘキサデシルアルコール、シリコン油等、グリコール類として、例えばグリセリン、プロピレングリコール、⁴⁵ポリプロピレングリコール等、界面活性剤として、例えばポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリコールエーテル、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテル等のポリオキシアルキレンアルキルエーテル、⁵⁰ポリオキシエチレンフィットステロール、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル等、水溶性高分子化合物として、例えばカルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルアルコール、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルビロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリアクリル酸等を配合することができる。

【0048】軟膏剤又は液剤として調製する場合、常法によって製造し得、軟膏剤であれば、例えば上記各成分を上記溶剤に順次添加し、適宜時間混練することによって調製することができ、液剤であれば、例えば上記各成分を上記溶剤に順次添加、溶解することによって調製することができる。

【0049】また、ゲル剤の場合、上記液剤の任意成分に加え、更にカルボキシビニルポリマー、グリセリンモノオレエート等のゲル化剤を添加することができ、ゲル剤を調製する場合、常法によって製造し得、例えばゲル化剤以外の上記各成分を上記溶剤に順次添加、溶解した後、ゲル化剤を添加してゲル化させることによって調製することができる。

【0050】更に、他の外用剤組成物もその種類に応じた成分を用いて通常の方法で製造することができる。

15

【0051】本発明の外用剤組成物は、公知の上記薬物配合の外用剤と同様にして皮膚に塗布、塗擦して用いることにより、上記薬物が速やかに且つ持続的に経皮吸収され、このような優れた経皮吸収性によって薬物の有効性が格段に向上し、使用感にも優れる。

【0052】

【発明の効果】本発明によれば、分子内にカルボキシル基を有する薬物の溶解性を向上させて経皮吸収性を高め、その薬理作用を最大限に引き出すことができるのみならず、使用感の良好な外用剤組成物が得られる。

【0053】

【実施例】以下、実施例及び比較例を示し、本発明を具体的に説明するが、本発明は下記の実施例に制限されるものではない。

【0054】【実施例1～21、比較例1～13】表1、2に示す各成分を常法に従いヘンシェルミキサーにより混合攪拌して、実施例1～21及び比較例1～13の貼付基剤を調製した。各基剤を不織布上に100g/m²になるように均一に塗布して、ポリエチレンフィルムのフェイシングを施し、貼付剤を製造した。各貼付剤につき下記方法に従って血中濃度測定を測定して薬物の有効性（速効性、持続性）、製剤中の薬物の安定性、皮膚刺激性を評価した。結果を表1、2に併記する。なお、以下の表において、POEはポリオキシエチレンを意味し、POPはポリオキシプロピレンを意味する。また、ヒドロコルチゾンは分子内にカルボキシル基を有しない薬物である。

【0055】<血中濃度測定>ウィスター系雄性ラット（5～6週齢）10匹を一群として実験に供した。ラットは実験前日に背部を剃毛した。実験当日、剃毛した部分に5×8cmの大きさとした貼付剤を貼った後、個別ケージで飼育した。試料を適用後、2時間後及び8時間後にラットの血液を採取した。採取した血液は、常法に従って高速液体クロマトグラフィー分析に供し、予め定めておいた検量線より各薬物の血中濃度を算出した。試

10

料適用後2時間後の血中濃度を各薬物の速効性の指標とし、試料適用後8時間後の血中濃度を各薬物の持続性の指標とした。

【0056】<安定性評価>調製した試料を温度40℃湿度75%の条件下に6ヶ月間保存し、薬物の含有量を常法に従って高速液体クロマトグラフィーで分析した。各薬物の含有量はあらかじめ定めておいた検量線より算出し、保存試験開始直前に同様に測定しておいた保存前の薬物量に対する保存後の薬物の残存率（重量%）を下記式により算出した。

薬物の残存率 = 保存後の薬物量 / 保存前の薬物量 × 100

【0057】<皮膚刺激性試験>雄性のウサギを試験に供した。検体投与前に、健康状態が良好なウサギを選択し、背部をバリカンで除毛後、10匹を使用動物として選定した。

【0058】試料を2.5×2.5cmの大きさにカットし、ウサギの除毛背部に貼付し、24時間後に検体を除去した。

【0059】皮膚反応の観察は、検体を除去した後24時間後に行った。判定は以下に示すように判定基準に従って評点をつけ、平均値を算出した。皮膚刺激性の平均点が4.0以上において使用感が良好と判断した。

【0060】

判定基準

<紅斑>

評 点

紅斑なし	5
ごく弱い紅斑	4
明瞭な紅斑	3
中～強度の紅斑	2
極めて強度な紅斑	1

【0061】

【表1】

20

30

17

	実 施 例 1	実 施 例 2	実 施 例 3	実 施 例 4	実 施 例 5	実 施 例 6	実 施 例 7	実 施 例 8	実 施 例 9	比 較 例 1	比 較 例 2	比 較 例 3	比 較 例 4	比 較 例 5	実 施 例 10	実 施 例 11	実 施 例 12	比 較 例 6	比 較 例 7
ヒドロキソソン										0.25	0.25	0.25							
インドメタシン	0.2	0.5	1	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5			0.15	0.285	0.5	0.285	0.285
フルオビアロフェン																			
フェノビタク																			
ジクロロブタナトリウム																			
クロモグリック酸ナトリウム																0.5	0.5	0.5	0.5
1-メントール	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5							
クロタミン					2.5														
POE(25)アクリルエーテル	1	1	1	1		1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2
ポリソルベート80						1													
POE(60)硬化ヒマシ油																			
モノラクリン酸ホリエチレングリコール(10)																4	4	4	4
ホリアクリル酸	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
ホリアクリル酸ナトリウム	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
カルボキシメチルセルロースナトリウム	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
ホリビニルアルコール	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1					
ホリエレンジリコール(300)																			
ホリエレンジリコール(400)	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	3	3	3	3	3
グリセリン	17.8	17.5	17	15	17.5	17.5	17.5	17.5	17.5	17.5	17.5	17.5	20	15	15	17.5	15.2	15	14.8
ソルビトール	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	2.5	2.5	2.5	2.5
酸化チタン	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
ヒマシ油	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
ケイ酸マグネシウム															0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
アラニングリシネット																			
エチレンジアミン四酢酸ナトリウム	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025
モンモリロナイト(ペングル-SL)	3	3	3	3	3	3	3	3	3		3	3		3	2	2	2		2
メトキシ(ルーセンタイト)											3		3			2			
カオリין																			
水酸化ナトリウム										適量									
酒石酸										適量									
精製水	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	58.0	68.0	58.0	58.0	58.0	61.5	61.5	61.5	63.6	63.6	63.6
合計(重量%)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
pH	4.9	4.9	4.9	4.9	5.0	5.1	3.5	6.8	4.9	4.9	4.7	4.9	3.5	3.3	3.6	4.2	4.2	4.1	4.0
2時間後の血中濃度(μg/ml)	4.4	10.1	18.2	10.3	9.8	10.3	10.3	11.3	9.5	2.1	7.1	25.7	25.9	25.8	7.3	13.9	22.0	2.1	7.2
8時間後の血中濃度(μg/ml)	8.8	20.1	36.2	20.1	20.0	20.3	20.3	21.2	18.7	7.0	14.2	58.3	58.4	58.3	14.6	27.7	43.8	7.1	14.4
40℃6月での残存率(%)	96.6	96.6	96.7	94.2	96.5	97.4	95.6	96.6	96.3	96.1	96.2	87.8	87.8	88.0	96.6	96.7	96.7	96.4	96.6
皮膚刺激性	4.9	4.9	4.9	4.6	4.6	4.9	4.9	4.9	4.9	4.8	3.6	4.9	2.2	2.3	2.1	4.8	4.8	4.7	3.6

【表2】

【0062】

	実 施 例 13	実 施 例 14	実 施 例 15	比 較 例 8	比 較 例 9	実 施 例 16	実 施 例 17	実 施 例 18	比 較 例 10	比 較 例 11	実 施 例 19	実 施 例 20	実 施 例 21	比 較 例 12	比 較 例 13
ヒドロキサン															
イントメシ															
フルビブロエン	0.2	0.6	1	0.5	0.5			0.2	0.5	1	0.5	0.5			
フェビナ															
ジクロフタクトリウム											1	2	5	2	2
クロモリク酸ナトリウム	1	1	1	1	1	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
1-ペントル															
クオミン															
POE(25)ラクリルエーテル															
ポリリバート80															
POE(60)硬化ヒツ油	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5										
モラクリン酸ポリエチレン							1	1	1	1	1	1	1	1	1
グリコール(10)								4	4	4	4	4	4	4	4
ポリアクリル酸	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
ポリアクリル酸ナトリウム	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
カムキシングルヒドロオキシタ	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
ポリエニルアルコール	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
ポリエチレンジコール(300)	5	5	5	5							2.5	2.5	2.5	2.5	
ポリエチレンジコール(400)							5	5	5	5					
グリセリン	15.3	15	14.5	15	15	15.3	15	14.5	15	18	16	15	12	15	17.5
ソルビトール	5	5	5	5	5	5	2.5	2.5	2.5	5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
酸化セタノン	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
ヒツ油	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
クオミン酸ナトリウム							0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
アルミニウムシリネット	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05										
エチレングリシン四酢酸	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025
ナトリウム															
セリウム(ペソレ-SI)	1	1	1			1	1.5	1.5	1.5		1.5	2.5	2.5	2.5	2.5
ガリ						1				1.5					2.5
水酸化ナトリウム															
酒石酸															
精製水	58.9	58.9	58.9	58.9	58.9	63.9	61.9	61.9	61.9	61.9	61.4	61.9	61.9	61.9	61.9
合計(重量%)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
pH	3.5	3.5	3.4	3.4	3.7	5.0	5.0	4.9	4.8	5.1	6.0	6.0	5.9	5.8	6.2
2時間後の血中濃度(μg/ml)	7.0	15.9	28.5	3.4	11.4	4.3	9.8	17.6	2.2	7.3	6.5	13.1	32.6	2.2	7.4
8時間後の血中濃度(μg/ml)	13.9	31.6	56.8	11.3	22.8	8.6	19.5	35.1	7.2	14.7	13.5	26.9	67.3	7.3	14.8
40℃6月での残存率(%)	96.4	96.5	96.5	96.1	96.4	96.0	96.0	96.1	95.7	96.2	92.0	92.2	92.3	92.0	92.2
皮膚刺激性	4.7	4.7	4.6	3.5	4.7	4.6	4.6	4.5	3.7	4.9	4.2	4.2	4.2	3.2	4.2

【0063】〔実施例22～33〕表3に示す各成分を用いて上記実施例1～21と同様にして実施例22～33の貼付剤を調製した。各貼付剤について上記実施例1～21と同様に有効性(速効性、持続性)、安定性、皮膚刺激性を評価したところ、いずれも上記実施例1～2

1と同様の優れた有効性を示し、また、貼付剤中における薬効成分の安定性も良く、更に、使用感にも優れることが認められた。

【表3】

	実施例 22	実施例 23	実施例 24	実施例 25	実施例 26	実施例 27	実施例 28	実施例 29	実施例 30	実施例 31	実施例 32	実施例 33
イドメタジ	0.3	0.3										
フルルビプロフェン			0.3	0.5								
フェルビナク					0.5	0.5						
イブプロフェン							1	1				
ナプロキセン									1	0.2		
ブフェキサマク										0.2	0.2	
1-ゾントール	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
クロミン										2	2	2
POE(25)ラクリエーテル	1	2	1									
ポリイソブチルエーテル					1	1	2					
POE(60)硬化ヒマシ油								2	1	1		
POE(20)POP(4)セチエーテル										1.5	1.5	1.5
ポリアクリル酸ナトリウム	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
ポリアクリル酸ナトリウム	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
トリポキシジメチローストリウム	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
ポリ"ニアカル"ル	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
ポリエチレングリコール(300)	2.5				5		7.5			5		
ポリエチレングリコール(400)		2.5				5			7.5		5	
ポリエチレングリコール(2000)			2.5			5			7.5		5	
グリセリン	15	10	20	10	20	15	20	15	10	10	15	20
ソビ"トール	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
酸化チタン	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
マグネシウム	5	5	5							0.5	0.5	0.5
サボナイト(スクレン SA)				2	2	2			1	1		
ヘクトナイト(ヘクサナイト)									1	1		
カオリン	1				1					1	1	1
ヒマシ油	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
クイ酸アレミン酸マグネシウム	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
コレジアシ四酢酸ナトリウム	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025	0.025
精製水	57.6	62.6	53.6	63.9	52.9	57.9	50.9	56.9	60.9	63.2	58.2	53.2
合計(重量%)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

【0064】〔実施例34～36、比較例14、15〕
表4に示す各成分を用いて常法により実施例34～36及び比較例14、15のクリーム剤を調製した。各クリーム剤(試料)0.5gを剃毛したラット背部に5×8cmの広さに塗布し、2時間後、8時間後に採血し、各クリー物濃度を上記実施例1と同様にして測定して、各クリー物の有効性(速効性、持続性)を上記実施例1と同様の評価法により評価した。また、各クリーム剤を100*

* μl採取してフィンチャンバー(大正製薬株式会社製)の濾紙に滴下し、ウサギの除毛背部に貼付した。24時間後に取り除き、適用部位を水を浸したコットンで軽く洗浄した。洗浄24時間後に皮膚反応の観察を行ない、上記同様に皮膚刺激性を評価した。結果を表4に併記する。

【0065】

【表4】

	実施例 34	実施例 35	実施例 36	比較例 14	比較例 15
イドメタジ	0.2	0.5	1	0.5	0.5
1-ゾントール	1	1	1	1	1
ポリオキシエチレン(20)セチエーテル	2	2	2	2	2
モノステアリン酸グリセリン	1	1	1	1	1
流动ハラフィン	5	5	6	5	5
セタノート	5	5	5	5	5
脂肪酸トリグリセリド	3	3	3	3	3
グリセリン	6	6	6	6	6
トリエクノトリアシン	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
ポリアクリル酸	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
キオクタンガム	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
カバ"キシゴトセローストリウム	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
ポリエチレングリコール(200)	2	2	2	2	
モンモリロナイト(ベンクレ-SL)	2	2	2		2
カオリン		ハラス	ハラス	ハラス	ハラス
精製水	100	100	100	100	100
合計(重量%)	100	100	100	100	100
pH	4.8	4.8	4.7	4.6	4.9
2時間後の血中濃度(μg/ml)	4.4	9.9	17.8	2.1	7.2
8時間後の血中濃度(μg/ml)	8.7	19.7	35.5	7.1	14.4
皮膚刺激性	4.8	4.8	4.7	3.6	4.9

23

【0066】〔実施例37～48〕表5に示す各成分を用いて上記実施例34～36と同様にして実施例37～48のクリーム剤を調製した。各クリーム剤について上記実施例34～36と同様に有効性（速効性、持続性）及び皮膚刺激性を評価したところ、いずれも上記実施例*

* 34～36と同様の優れた有効性を示し、また、使用感にも優れることが認められた。

【0067】

【表5】

	実施例37	実施例38	実施例39	実施例40	実施例41	実施例42	実施例43	実施例44	実施例45	実施例46	実施例47	実施例48
イントマツシ	0.2	0.2		0.2	0.3							
フルルビプロフェン					0.3	0.3						
フェルビナク							0.5	0.5				
イブプロフェン									0.5	1		
ナプロキセン											1	1
ブフェキサマク											0.5	0.5
1-ジトール	1	1	1	1	1	1	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
＊リキニチレン(20)セチルエーテル	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
モズアクリル酸ゲリセリン	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
流動ペラフィン	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
セターノ	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
脂肪酸トリグリセリド	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
グリセリン	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
トリエタノールアミン	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
＊エチシングリコール(200)	2		1.5		2		1.5		2		1.5	2
＊エチシングリコール(2000)		1		2		1		2		1		
＊リグリル酸	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
＊アクリル酸	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
キサンジカルム	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
カルボキシゲルセルローストリウム												
ソトキシ	5	5	5							0.5	0.5	0.5
サボナイト(スクランSA)					2	2	2					
ヘトライト(レセントイ)		1						1	1	1		
ビモヨウ	2	2	2									
ガリソン		1						1				1
精製水	バランス											
合計(重量%)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

※実施例34～36と同様に評価した。結果を表7に併記

【0068】〔実施例49～51、比較例16、17〕

表6に示す各成分を用いて常法により実施例49～51

する。

及び比較例16、17のゲル剤を調製した。各ゲル剤に

【表6】

について有効性（速効性、持続性）及び皮膚刺激性を上記※

	実施例49	実施例50	実施例51	比較例16	比較例17
イントマツシ	0.2	0.5	1	0.5	0.5
1-ジトール	1	1	1	1	1
POE(60)硬化ヒマツ油	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
エタノール	5	5	5	5	5
グリセリン	1	1	1	1	1
クエン酸	適量	適量	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量
＊アクリル酸	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
＊アクリル酸ナトリウム	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
カルボキシビニルポリマー	1	1	1	1	1
＊ビニルアクリル酸	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
＊エチシングリコール(100)	3	3	3	3	3
モンモリノイド(ベンタレ-SL)	3	3	3	3	3
ガリソン					
精製水	バランス	バランス	バランス	バランス	バランス
合計(重量%)	100	100	100	100	100
pH	4.9	4.9	4.8	4.2	4.4
2時間後の血中濃度(μg/ml)	4.3	9.7	17.5	2.1	7.2
8時間後の血中濃度(μg/ml)	6.5	19.4	34.8	7.1	14.4
皮膚刺激性	4.7	4.7	4.6	3.7	4.9

【0070】〔実施例52～63〕表7に示す各成分を

用いて上記実施例49～51と同様にして実施例52～

63のゲル剤を調製した。各ゲル剤について上記実施例

63と同様に有効性（速効性、持続性）及び皮膚

刺激性を評価したところ、いずれも上記実施例49～51と同様の優れた有効性を示し、また、使用感にも優れることが認められた。

50 【0071】

【表7】

	実施例 52	実施例 53	実施例 54	実施例 55	実施例 56	実施例 57	実施例 58	実施例 59	実施例 60	実施例 61	実施例 62	実施例 63
イントマシン	0.2	0.2										
フルルビプロフェン			0.2	0.3								
フェルビナク					0.3	0.3						
イブプロフェン								0.5	0.5			
ナプロキセン										1	2	
ブフェキサマク												1 1
1-メントール	1	1	1	1	1	1	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
POE(25)ラクリエーテル	1	2	1									
ポリマー-80					1	1	2					
POE(60)硬化ヒマツ油							2	1	1			
POE(20)POP(4)ゼンエーテル												
POE(60)硬化ヒマツ油	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
エターノ	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
グリセリン	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
クエン酸	適量											
水酸化ナトリウム	適量											
ポリアクリル酸	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
ポリアクリル酸ナトリウム	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
カルボキシル二ルマリマ	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
ポリビニカルボール	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
ポリエチレンジリコート(100)	2.5			5			1.5			2		
ポリエチレンジリコート(600)		2.5			5			1.5		2		
ポリエチレンジリコート(4000)			2.5			5			1.5		2	
ポリビニカルボール	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
ソルビトール			2			2				5		
ハイドロ	5	5	5							0.5	0.5	0.5
サボナイト(スクリンSA)				2	2	2			1	1	1	
ヘクライ(レセナイト)									1			
ガリソン	1				1				1			
精製水	バランス											
合計(重量%)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

* 同様に評価した。結果を表8に併記する。

【0072】【実施例64～66、比較例18、19】

表8に示す各成分を用いて常法により実施例64～66

【0073】

及び比較例18、19のローション剤を調製した。各ローション剤を評価した。

【表8】

ローション剤について薬物の有効性及び皮膚刺激性を上記*30

	実施例 64	実施例 65	実施例 66	比較例 18	比較例 19
イントマシン	0.2	0.5	1	0.5	0.5
1-メントール	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマツ油	2	2	2	2	2
グリチルリチン酸モノアンモニウム	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
エターノ	9	9	9	9	9
ポリエチレンジリコート(1000)	1.5	1.5	1.5	1.5	1
モンモリオナイト(ベンケル-SL)	1	1	1		
ガリソン				1	
精製水	バランス	バランス	バランス	バランス	バランス
合計(重量%)	100	100	100	100	100
pH	4.3	4.3	4.2	4.2	4.1
2時間後の血中濃度(μg/ml)	4.2	9.6	17.3	2.1	7.2
8時間後の血中濃度(μg/ml)	8.4	19.2	34.5	7.1	14.4
皮膚刺激性	4.6	4.6	4.5	3.7	4.9

【0074】【実施例67～78】表9に示す各成分を用いて上記実施例64～66と同様にして実施例67～78のローション剤を調製した。各ローション剤について上記実施例64～66と同様に有効性(速効性、持続性)及び皮膚刺激性を評価したところ、いずれも上記実

【0075】

【表9】

	実施例 67	実施例 68	実施例 69	実施例 70	実施例 71	実施例 72	実施例 73	実施例 74	実施例 75	実施例 76	実施例 77	実施例 78
イントマツシ	0.2	0.2										
フルルビプロフェン			0.2	0.3								
フェルビナク					0.3	0.3						
イブプロフェン							1	2				
ナプロキセン									1	2		
ブフェキサマク											1	1
1-メトール	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
POE(25)ラクリエーテル					0.5	0.5	0.5					
ポリソルベート80	1	1	1						1	1	1	
POE(60)硬化ヒツ油											1.5	1.5
POE(20)POP(4)セチルエーテル											1.5	1.5
ポリオキシエチレン(60)硬化ヒツ油	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
グリチルリジン酸モルヒネ	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
エタノール	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
ポリエチレンジリコール(300)	1.5	1.5	1.5		1.5							1.5
ポリエチレンジリコール(400)					1.5		1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
ベンゾイド	0.5	0.5	0.5							2	2	2
ホウサイト(ミクロンSA)					1	1	1					
ヘトライド(レセタイト)							3	3	3			
精製水	ベンジン											
合計(重量%)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

* 結果を表10に併記する。

【0076】[実施例79~81、比較例20, 21]

表10に示す各成分を用いて常法により実施例79~81及び比較例20, 21の軟膏剤を調製した。各軟膏剤

1及び比較例20, 21の軟膏剤を調製した。各軟膏剤について有効性及び皮膚刺激性を上記同様に評価した。*

【0077】

【表10】

	実施例 79	実施例 80	実施例 81	比較例 20	比較例 21
イントマツシ	0.2	0.5	1	0.5	0.5
1-メトール	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
モノラウリン酸ポリエチレンジリコール(10)	1	1	1	1	1
セタノール	10	10	10	10	10
白色ワセリン					60
ポリエチレンジリコール(4000)	30	30	30	30	
ポリエチレンジリコール(400)	30	30	30	30	
ベンゼンオレイン(ヘンクル-SL)	2	2	2		2
カオリン				2	
精製水	ベンジン	ベンジン	ベンジン	ベンジン	ベンジン
合計(重量%)	100	100	100	100	100
pH	4.5	4.5	4.4	4.1	4.0
2時間後の血中濃度(μg/ml)	4.2	9.6	17.3	2.1	7.2
8時間後の血中濃度(μg/ml)	8.4	19.1	34.4	7.1	14.5
皮膚刺激性	4.6	4.6	4.5	3.7	4.7

【0078】[実施例82~93]表11に示す各成分

を用いて上記実施例79~81と同様にして実施例82~93の軟膏剤を調製した。各軟膏剤について上記実施例79~81と同様に有効性(速効性、持続性)及び皮膚刺激性を評価したところ、いずれも上記実施例79~

81と同様の優れた有効性を示し、また、使用感にも優れることが認められた。

【0079】

【表11】

	実施例 82	実施例 83	実施例 84	実施例 85	実施例 86	実施例 87	実施例 88	実施例 89	実施例 90	実施例 91	実施例 92	実施例 93
イントマシン	0.2	0.2										
フルルビプロフェン			0.2	0.3								
フェルビナク					0.3	0.3						
イブプロフェン							0.5	0.5				
ナプロキセン									1	2		
ブフェキサマク											1	1
1-メントール	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
モノラクリン酸ポリエチレンリコール(10)	1	1	1	1	1	1	1	1	10	10	10	10
セタノール	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	30	30
ポリエチレンリコール(4000)	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
ポリエチレンリコール(400)	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
モノモリコイト(ベンクレ-SL)	0.5	0.5	0.5								2	2
サボナイト(スクロンSA)					1	1	1				2	2
ヘキライト(レセタイト)							3	3	3			
精製水	バランス											
合計(重量%)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

【0080】〔実施例94～96、比較例22、23〕 *に評価した。結果を表12に併記する。

表12に示す各成分を用いて常法により実施例94～9

【0081】

6及び比較例22、23のエアゾール剤を調製した。各

【表12】

エアゾール剤について有効性及び皮膚刺激性を上記同様*

	実施例 94	実施例 95	実施例 96	比較例 22	比較例 23
イントマシン	0.2	0.5	1	0.5	0.5
1-メントール	1	1	1	1	1
di-カシスフル	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
エタノール	2.2	2	1.9	2.5	7
イソプロピルエタノール	5	5	5	5	5
モノガラクチンソルビタン	1	1	1	1	1
POE(5)硬化ヒツ油	1	1	1	1	1
POE(10)硬化ヒツ油	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
ブチルバーナン	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
グリセリン	2	2	2	2	2
ポリエチレンリコール(200)	5	5	5	5	5
モノモリコイト(ベンクレ-SL)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
タウク	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
精製水	5	5	5	5	5
エアゾール原液合計	25.0	25.1	25.5	25.1	25.1
噴射剤(DME/LPG-95/5wt%)	75.0	74.9	74.5	74.9	74.9
合計(重量%)	100	100	100	100	100
エアゾール原液のpH	4.5	4.5	4.4	4.1	4.0
2時間後の血中濃度(μg/ml)	4.2	9.5	17.1	2.1	7.2
8時間後の血中濃度(μg/ml)	8.3	18.9	34.0	7.1	14.5
皮膚刺激性	4.5	4.5	4.4	3.5	4.6

【0082】〔実施例97～108〕表13に示す各成

も上記実施例94～96と同様の優れた有効性を示し、

分を用いて上記実施例94～96と同様にして実施例9

また、使用感にも優れることができられた。

7～108のエアゾール剤を調製した。各エアゾール剤

【0083】

について上記実施例94～96と同様に有効性(速効

40 【表13】

性、持続性)及び皮膚刺激性を評価したところ、いずれ

	実 施 例 97	実 施 例 98	実 施 例 99	実 施 例 100	実 施 例 101	実 施 例 102	実 施 例 103	実 施 例 104	実 施 例 105	実 施 例 106	実 施 例 107	実 施 例 108
インドメシ	0.2	0.2										
フルルビプロフェン			0.2	0.3								
フェルビナク					0.3	0.3						
イブプロフェン							1	2				
ナプロキセン									1	2		
ブフェキサマク											1	1
1-メトール	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
d1-ガソル	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
エクノム	4	4	4	4					5	5	5	5
イソプロパン	1	1	1	1	5	5	5	5				
モノステアリン酸ソルビタン	1		1		1		1		1		1	
モノオレイン酸ソルビタン		1										
モノステアリン酸ソルビタン		1										
セスキオレイン酸ソルビタン			1									
POE(5)硬化ヒマン油					1							
POE(10)硬化ヒマン油						1						1
POE(30)硬化ヒマン油							1					1
POE(60)硬化ヒマン油								1				
POE(20)ノノクニヒニルテル									1			
モノラリシン酸ボリエチレングリコール(10EO)										1		
POE(20)グリセリルトリイソステアレート											1	
α-シクロキストリノ						0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	
β-シクロキストリノ	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25							0.3
タルク	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
ブチルパラヘン	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
精製水	5	10	5	10	5	10	5	10	5	10	5	10
グリセリン	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
ボリエチシングリコール(3000)	5		3		2		1.5		1		1	
ボリエチシングリコール(300)	5		5		3		2		1.5		1	
ソコナイト	1	1	1							0.5	0.5	0.5
サボナイト(スマクトンSA)				2	2	2						
ヘクトライト(レセタイト)							1	1	1			
エトゾール原液合計	20.6	25.6	21.6	24.7	20.7	23.5	19.2	23.7	18.7	22.6	17.8	22.9
噴射剤 (DME/LPG-96/5wt%)	79.4	74.4	78.4	75.3	79.3	76.5	80.8	76.3	81.3	77.4	82.2	77.1
合計(重量%)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

フロントページの続き

(72)発明者 工藤 清 東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオ

ン株式会社内

(72)発明者 長嶋 偵一 東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオ
ン株式会社内

F ターム(参考) 4C076 AA07 AA09 AA16 AA24 AA72

BB31 CC05 DD08 DD09 DD28

DD29 DD34 DD38 DD39 DD46

DD49 DD50 DD70 EE06 EE09

EE23 EE32 EE53 EE58 FF31

FF34 FF56